

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Vyndaqel 20 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena mehka kapsula vsebuje 20 mg mikroniziranega tafamidis meglumina, kar ustreza 12,2 mg tafamidisa.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena mehka kapsula vsebuje največ 44 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehka kapsula

Rumena, neprozorna, podolgovata (približno 21 mm dolga) kapsula z rdečim napisom "VYN 20".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vyndaqel je indicirano za zdravljenje transtiretinske amiloidoze pri odraslih bolnikih s simptomatsko polinevropatijo stadija 1 za preprečevanje pojava perifernih nevroloških okvar.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba uvesti pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov s transtiretinsko amiloidno polinevropatijo (ATTR-PN).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek tafamidis meglumina je 20 mg peroralno enkrat na dan.

Tafamidis in tafamidis meglumin nista medsebojno zamenljiva na podlagi mg.

Če po odmerjanju pride do bruhanja in bolnik izbruha nepoškodovano kapsulo zdravila Vyndaqel, naj vzame še en odmerek zdravila Vyndaqel, če je mogoče. Če kapsule ne izbruha, dodaten odmerek ni potreben, zdravljenje pa se nadaljuje z odmerjanjem naslednji dan, kot običajno.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih (≥ 65 let) prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter in ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic ali z blago in zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Podatki pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 30 ml/min ali manj) so omejeni. Tafamidis meglumina pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso preskušali, zato je pri teh bolnikih priporočljiva previdnost (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Tafamidis ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

peroralna uporaba

Mehke kapsule je treba pogoltniti cele in se jih ne sme zdrobiti ali prerezati. Zdravilo Vyndaqel se lahko vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ženske v rodni dobi morajo med jemanjem tafamidis meglumina uporabljati ustrezno kontracepcijo in z njeno uporabo nadaljevati še 1 mesec po prenehanju zdravljenja s tafamidis megluminom (glejte poglavje 4.6).

Tafamidis meglumin je treba uporabiti kot dodatek običajni skrbi za zdravljenje bolnikov z ATTR-PN. Zdravniki morajo stanje bolnikov nadzirati, kot del te običajne skrbi zanje pa morajo še naprej preverjati potrebo po dodatnem zdravljenju, vključno s potrebo po presaditvi jeter. Ker ni na voljo nobenih podatkov glede uporabe tafamidis meglumina pri bolnikih po presaditvi jeter, je treba zdravljenje s tafamidis megluminom pri teh bolnikih prekiniti.

To zdravilo vsebuje največ 44 mg sorbitola na kapsulo. Sorbitol je vir fruktoze.

Upoštevati je treba aditivni učinek sočasne uporabe zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano.

Količina sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V klinični študiji pri zdravih prostovoljcih 20 mg tafamidis meglumina ni niti induciralo niti zaviralo encima citokroma P450 CYP3A4.

Tafamidis *in vitro* zavira izločevalni prenašalec BCRP (BCRP – breast cancer resistance protein) z vrednostjo $IC_{50} = 1,16 \mu M$ in lahko pri klinično pomembnih koncentracijah povzroči medsebojna delovanja s substrati tega prenašalca (npr. metotreksatom, rosuvastatinom, imatinibom). V klinični študiji pri zdravih udeležencih se je izpostavljenost substratu BCRP rosuvastatinu po večkratnih odmerkih 61 mg tafamidisa z vsakodnevnim odmerjanjem povečala za približno 2-krat.

Podobno tafamidis zavira privzemne prenašalce OAT1 in OAT3 (prenašalci organskih anionov) z vrednostjo $IC_{50} = 2,9 \mu M$ oziroma $IC_{50} = 2,36 \mu M$ in lahko pri klinično pomembnih koncentracijah

povzroči medsebojna delovanja s substrati teh prenašalcev (npr. nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, bumetanidom, furosemidom, lamivudinom, metotreksatom, oseltamivirjem, tenofovirjem, ganciklovirjem, adefovirjem, cidofovirjem, zidovudinom, zalcitabinom). Na podlagi podatkov *in vitro* so ugotovili, da so največje predvidene spremembe AUC za substrate OAT1 in OAT3 manjše od 1,25 pri 20 mg odmerku tafamidis meglumina, tako da se ne pričakuje, da bo zaviranje prenašalcev OAT1 ali OAT3 zaradi tafamidisa povzročilo klinično pomembna medsebojna delovanja.

Študij medsebojnega delovanja, v katerih bi ocenjevali vpliv drugih zdravil na tafamidis meglumin, niso izvedli.

Anomalija pri laboratorijskih preiskavah

Tafamidis lahko zmanjša koncentracije celokupnega tiroksina v serumu brez spremljajoče spremembe prostega tiroksina (T4) ali ščitnico spodbujajočega hormona (TSH). Opažena sprememba vrednosti celokupnega tiroksina je verjetno rezultat zmanjšane vezave tiroksina na transtiretin (TTR) ali izrivanja iz transtiretina zaradi visoke afinitete za vezavo tafamidisa na TTR-tiroksinski receptor. Spremljajočih kliničnih ugotovitev, skladnih z nepravilnim delovanjem ščitnice, ni bilo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati ustrezno kontracepcijo med zdravljenjem s tafamidis megluminom in še en mesec po prenehanju zdravljenja, zaradi podaljšanega razpolovnega časa zdravila.

Nosečnost

Podatkov o uporabi tafamidis meglumina pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razvoj (glejte poglavje 5.3). Tafamidis meglumina ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Razpoložljivi podatki pri živalih kažejo na izločanje tafamidisa v mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti. Tafamidis meglumina se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

V predkliničnih študijah niso opazili škodljivih vplivov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na podlagi farmakodinamičnega in farmakokinetičnega profila naj tafamidis meglumin ne bi imel vpliva ali naj bi imel zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Celokupni klinični podatki odražajo izpostavljenosti pri 127 bolnikih z ATTR-PN, ki so povprečno 538 dni (razpon od 15 do 994 dni) prejeli 20 mg tafamidis meglumina na dan. Neželeni učinki so bili običajno blagi do zmerni.

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki spodaj so navedeni v skladu s klasifikacijo organskih sistemov MedDRA in z navedbo pogostnosti po standardni konvenciji: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). Znotraj skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti. Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnem programu, so predstavljeni v spodnji preglednici in prikazujejo pogostnosti, s katerimi so se pojavili v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (Fx-005) tretje faze.

Organski sistem	Zelo pogosti
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba sečil
	okužba nožnice
Bolezni prebavil	driska
	bolečina v zgornjem delu trebuha

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Kliničnih izkušenj s prevelikim odmerjanjem je zelo malo. Med kliničnimi preskušnji sta dva bolnika z diagnozo transtiretinske amiloidne kardiomiopatije (ATTR-CM - transthyretin amyloid cardiomyopathy) nenamerno zaužila enkratni odmerek 160 mg tafamidis meglumina brez pojava kakršnihkoli povezanih neželenih dogodkov.

Največji odmerek tafamidis meglumina, ki so ga dobili zdravi prostovoljci v kliničnem preskušnju, je bil enkratni odmerek 480 mg. Pri tem odmerku so poročali o enem neželenem dogodku blagega hordeola, povezanim z zdravljenjem.

Ukrepanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti standardne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na živčevje, oznaka ATC: N07XX08

Mehanizem delovanja

Tafamidis je selektivni stabilizator TTR. Tafamidis se veže na TTR na vezavna mesta za tiroksin, s čimer stabilizira tetramer in upočasni disociacijo v monomere, kar je stopnja, ki omejuje hitrost amiloidogenega procesa.

Farmakodinamični učinki

Transtiretinska amiloidoza je zelo izčrpavajoča bolezen, ki jo povzroči kopičenje različnih netopnih fibrilarnih beljakovin ali amiloida v tkivih, v količinah, ki zadoščajo za okvaro normalnega delovanja. Disociacija transtiretinskega tetramera v monomere je stopnja, ki omejuje hitrost patogeneze transtiretinske amiloidoze. Pri zloženih monomerih pride do delne denaturacije, pri čemer prihaja do tvorbe na drugačen način zloženih monomernih amiloidogenih intermediatov. Ti intermedii se nato na nepravilen način združujejo v topne oligomere, profilamente, filamente in amiloidne fibrile. Tafamidis se z negativno kooperativnostjo veže na dve vezavni mesti za tiroksin na osnovni tetramerni obliki transtiretina in preprečuje disociacijo v monomere. Zavrtje disociacije tetramera TTR je osnova za uporabo tafamidisa za upočasnjevanje napredovanja bolezni pri bolnikih z ATTR-PN stadija 1.

Test stabilizacije TTR so uporabili kot farmakodinamski označevalec in ocenili stabilnost tetramera TTR.

Tafamidis je stabiliziral tetramer TTR divjega tipa in tetramere 14 variant TTR, ki so jih klinično testirali po odmerjanju tafamidisa enkrat na dan. Poleg tega je tafamidis stabiliziral tetramer TTR za 25 variant, testiranih *ex vivo*, kar dokazuje stabilizacijo TTR 40 amiloidogenih genotipov TTR.

Klinična učinkovitost in varnost

Ključna študija tafamidis meglumina pri bolnikih z ATTR-PN stadija 1 je bila 18 mesecev trajajoča, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija. V študiji so ocenili varnosti in učinkovitost enkratnega dnevnega 20 mg odmerka tafamidis meglumina pri 128 bolnikih z ATTR-PN z mutacijo V30M, pri katerih je bila bolezen primarno v stadiju 1; 126 od 128 bolnikov ambulantne pomoči ni potrebovalo. Primarni merili izida sta bili ocena okvare spodnjih okončin zaradi nevropatije [Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb] (NIS-LL – zdravnikova ocena nevrološkega pregleda spodnjih okončin) in ocena kakovosti življenja v skladu z Norfolško študijo – diabetična nevropatija [Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy] (Norfolk QOL-DN – izid, o katerem je poročal bolnik, skupna ocena kakovosti življenja [TQOL]). Druga merila izida so vključevala sestavljene ocene delovanja debelih živčnih vlaken (prevajanje dražljaja po živcu, vibracijski prag in odziv frekvence srčnega utripa na globoko dihanje - HRDB) in delovanja tankih živčnih vlaken (z vročino povzročena bolečina in prag pri ohlajanju, ter HRBD) ter ocene povezane s prehrano, pri čemer je bil uporabljen prilagojen indeks telesne mase (mBMI – BMI pomnožen s koncentracijo albumina v serumu v g/L). Šestinosemdeset od 91 bolnikov, ki so zaključili 18 mesecev trajajoče obdobje zdravljenja, je bilo pozneje vključenih v odprto podaljšano študijo, v kateri so vsi bolniki dodatnih 12 mesecev prejeli tafamidis meglumin v odmerku 20 mg enkrat na dan.

Po 18 mesecih zdravljenja je bilo število 'NIS-LL odzivnih bolnikov' (sprememba NIS-LL za manj kot 2 točki) večje pri bolnikih, ki so se zdravili tafamidis megluminom. Izidi predhodno specificiranih analiz primarnih opazovanih dogodkov so navedeni v naslednji preglednici:

Zdravilo Vyndaqel v primerjavi s placebom: NIS-LL in TQOL po 18 mesecih (Študija Fx-005)		
	placebo	Vyndaqel
Predhodno določena analiza z vključenimi bolniki (analiza ITT)	n = 61	n = 64
NIS-LL odzivni bolniki (% bolnikov)	29,5 %	45,3 %
Razlika (Vyndaqel minus placebo)	15,8 %	
95 % IZ pri razliki (vrednost p)	-0,9 %, 32,5 % (0,068)	
Sprememba skupne ocene kakovosti življenja [TQOL] glede na izhodišče - povprečje najmanjših kvadratov (standardna napaka [SE])	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Razlika v povprečju najmanjših kvadratov (standardna napaka)	-5,2 (3,31)	

[SE]) 95 % IZ pri razliki (vrednost p)	-11,8, 1,3 (0,116)	
Predhodno določena analiza učinkovitosti, ki jo je mogoče ovrednotiti	n = 42	n = 45
NIS-LL odzivni bolniki (% bolnikov)	38,1 %	60,0 %
Razlika (Vyndaqel minus placebo)	21,9 %	
95 % IZ pri razliki (vrednost p)	1,4 %, 42,4 % (0,041)	
Sprememba skupne ocene kakovosti življenja [TQOL] glede na izhodišče - povprečje najmanjših kvadratov (standardna napaka [SE])	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Razlika v povprečju najmanjših kvadratov (standardna napaka [SE])	-8,8 (4,32)	
95 % IZ pri razliki (vrednost p)	-17,4, -0,2 (0,045)	

Pri predhodno določeni analizi ITT NIS-LL odzivnih bolnikov so bili kot neodzivni bolniki opredeljeni tisti bolniki, ki so zaradi presaditve jeter z zdravljenjem prenehali pred zaključkom 18-mesečnega časovnega obdobja. Pri predhodno določeni analizi učinkovitosti, ki jo je mogoče ovrednotiti, so bili upoštevani podatki za tiste bolnike, ki so po protokolu zaključili 18 mesecev trajajoče zdravljenje.

Sekundarni opazovani dogodki so pokazali, da je imelo zdravljenje s tafamidis megluminom za posledico manjše poslabšanje nevrološke funkcije in izboljšanje s prehrano povezane ocene (mBMI) v primerjavi s placebom, kot je prikazano v naslednji preglednici.

Spremembe pri sekundarnih opazovanih dogodkih od izhodišča do 18. meseca – povprečje najmanjših kvadratov (standardna napaka) (populacija ITT) (študija Fx-005)				
	placebo n = 61	Vyndaqel n = 64	vrednost p	Vyndaqel % sprememb glede na placebo
Sprememba pri NIS-LL glede na izhodišče <i>Povprečje najmanjših kvadratov (standardna napaka [SE])</i>	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52 %
Sprememba pri debelih vlaknih glede na izhodišče <i>Povprečje najmanjših kvadratov (standardna napaka [SE])</i>	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53 %
Sprememba pri tankih vlaknih glede na izhodišče <i>Povprečje najmanjših kvadratov (standardna napaka [SE])</i>	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81 %
Sprememba pri mBMI glede na izhodišče <i>Povprečje najmanjših kvadratov (standardna napaka [SE])</i>	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	< 0,0001	N/A

mBMI je izpeljan kot zmnožek koncentracije albumina v serumu in indeksa telesne mase.

Na podlagi analize variance za ponovljene meritve, s spremembo od izhodišča kot odvisno spremenljivko, nestrukturirano matriko kovarianc, zdravljenjem, mesecem in zdravljenjem po mesecih kot fiksnimi učinki ter preskušancem kot slučajnim učinkom v modelu.

N/A = Navedba smiselno ni potrebna.

V odprti podaljšani študiji je bila hitrost spreminjanja NIS-LL v 12 mesecev trajajočem obdobju zdravljenja podobna tisti, ki so jo opažali pri bolnikih, ki so bili v predhodnem 18-mesečnem obdobju dvojno slepe študije randomizirani v skupino in zdravljeni s tafamidisom.

Čeprav so podatki omejeni (ena odprta študija pri 21 bolnikih), ob upoštevanju mehanizma delovanja tafamidisa in rezultatov stabilizacije TTR za tafamidis meglumin pričakujejo, da bo koristen tudi pri bolnikih z ATTR-PN v stadiju 1, ki imajo mutacijo, različno od V30M.

Učinke tafamidisa so ocenjevali v dvojno slepi, s placebom nadzorovani randomizirani študiji s 3 kraki pri 441 bolnikih s transtiretinsko amiloidno kardiomiopatijo (ATTR-CM) divjega ali dednega tipa. Primarna analiza združenih podatkov je za tafamidis meglumin (20 mg in 80 mg) v primerjavi s placebom pokazala pomembno zmanjšanje ($p = 0,0006$) umrljivosti iz vseh vzrokov in pogostnosti hospitalizacije v povezavi s srčno-žilnimi vzroki.

Pri zdravih prostovoljcih enkratni 400 mg peroralni supratherapevtski odmerek raztopine tafamidisa ni podaljšal intervala QTc.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s tafamidisom za vse podskupine pediatrične populacije za transtiretinsko amiloidozo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v 'izjemnih okoliščinah'. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem zaužitju mehke kapsule enkrat na dan je največja koncentracija (C_{max}) po odmerjanju na tešče dosežena znotraj medianega časa (t_{max}) 4 ur. Sočasno uživanje visokokaloričnega obroka z veliko maščobe je spremenilo hitrost absorpcije, ne pa tudi obsega absorpcije. Ti rezultati podpirajo jemanje tafamidisa skupaj s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Tafamidis se v veliki meri veže na beljakovine v plazmi (> 99 %). Navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 16 litrov.

Obseg vezave tafamidisa na beljakovine v plazmi so ocenili z uporabo živalske in humane plazme. Afiniteta tafamidisa za TTR je večja od afinitete za albumin. Zato je verjetno, da se tafamidis v plazmi preferenčno veže na TTR kljub znatno večji koncentraciji albumina (600 μ M) v primerjavi s TTR (3,6 μ M).

Biotransformacija in izločanje

Ni jasnih dokazov, da se tafamidis pri ljudeh izloča z žolčem. Na osnovi predkliničnih podatkov se domneva, da se tafamidis presnavlja z glukuronidacijo in izloča z žolčem. Ta pot biotransformacije je pri ljudeh verjetna, saj se približno 59 % celotnega zaužitega odmerka izloči z blatom, približno 22 % pa z urinom. Na podlagi rezultatov populacijske farmakokinetike znaša navidezni peroralni očistek tafamidis meglumina 0,228 l/h, povprečni populacijski razpolovni čas pa znaša približno 49 ur.

Odmerek in časovna linearnost

Izpostavljenost pri odmerjanju tafamidis meglumina enkrat na dan se je povečevala s povečevanjem odmerka do enkratnega odmerka 480 mg in večkratnih odmerkov do 80 mg/dan. Na splošno so bila povečanja sorazmerna ali skoraj sorazmerna z odmerkom in očistek tafamidisa se s časom ni spreminjal.

Farmakokinetični parametri so bili po enkratnem ali večkratnem dajanju 20 mg tafamidis meglumina podobni, kar kaže na odsotnost induciranja oziroma zaviranja presnavljanja tafamidisa.

Rezultati odmerjanja peroralne raztopine 15 mg do 60 mg tafamidis meglumina enkrat na dan v obdobju 14 dni so pokazali, da je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo do 14. dne.

Posebne populacije

Okvara jeter

Farmakokinetični podatki kažejo na zmanjšano sistemsko izpostavljenost (približno 40 %) in zvečan celokupni očistek (0,52 l/h v primerjavi z 0,31 l/h) tafamidis meglumina pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (ocena po lestvici Child-Pugh 7 do vključno 9) v primerjavi z zdravimi preskušanci, zaradi obsežnejše nevezane frakcije tafamidisa. Ker so pri bolnikih z zmerno okvaro jeter ravni TTR nižje kot pri zdravih preskušancih, prilagajanje odmerka ni potrebno, ker stehiometrično razmerje med tafamidisom in njegovim tarčnim proteinom TTR zadostuje za stabilizacijo tetramera TTR. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni podatkov o izpostavljenosti tafamidisu.

Okvara ledvic

Tafamidisa niso specifično ocenili v namenski študiji pri bolnikih z okvaro ledvic. Vpliv očistka kreatinina na farmakokinetiko tafamidisa so ocenili v analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih z očistkom kreatinina, večjim od 18 ml/min. Farmakokinetične ocene niso pokazale razlike v navideznem peroralnem očistku tafamidisa pri bolnikih z očistkom kreatinina, manjšim od 80 ml/min, v primerjavi z bolniki z očistkom kreatinina, enakim ali večjim od 80 ml/min. Prilagajanje odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno.

Starejši bolniki

Na osnovi rezultatov populacijske farmakokinetike je bila pri preskušancih ≥ 65 let ocena navideznega peroralnega očistka v stanju dinamičnega ravnovesja v povprečju 15 % manjša kot pri preskušancih, ki so bili mlajši od 65 let. Vendar pa razlika v očistku povzroči < 20 -odstotna povečanja povprečne C_{max} in AUC v primerjavi z mlajšimi preskušanci in ni klinično pomembna.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Podatki *in vitro* so pokazali, da tafamidis nima pomembnega zaviralnega učinka na encime citokroma P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6. Ne pričakuje se, da bo tafamidis povzročil klinično pomembno medsebojno delovanje zdravil zaradi induciranja CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4.

Študije *in vitro* kažejo, da ni verjetno, da bi tafamidis pri klinično pomembnih koncentracijah povzročil sistemsko medsebojno delovanje zdravil s substrati UDP-glukuronoziltransferaze (UGT). Tafamidis lahko zavira delovanje UGT1A1 v črevesju.

Tafamidis je izkazal majhen potencial za zaviranje beljakovine odpornosti na več zdravil (MDR1 – Multi-Drug Resistant Protein 1) (imenovane tudi P-glikoprotein; P-gp) na sistemski ravni in v prebavilih, prenašalca organskih kationov 2 (OCT2), prenašalcev za ekstruzijo več zdravil in toksinov 1 (MATE1) in MATE2K, polipeptidnih prenašalcev organskih anionov 1B1 (OATP1B1) in OATP1B3 pri klinično pomembnih koncentracijah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in študijah kancerogenosti se je pokazalo, da naj bi bila jetra ciljni organ za toksičnost pri različnih preskušanih vrstah. Vplive na jetra so opazili pri izpostavljenostih, približno enakih $\geq 2,5$ -kratniku AUC v stanju dinamičnega ravnovesja pri ljudeh pri kliničnem odmerku 20 mg tafamidis meglumina.

V študiji škodljivih vplivov na razvoj pri kuncih so pri izpostavljenostih približno enakih $\geq 7,2$ -kratniku AUC v stanju dinamičnega ravnovesja pri ljudeh pri kliničnem odmerku 20 mg tafamidis meglumina opazili rahel porast skeletnih malformacij in variacij, splave pri nekaj samicah, zmanjšano preživetje zarodka in ploda in zmanjšanje mase ploda.

V študiji pre- in postnatalnega razvoja s tafamidisom pri podganah so opazili zmanjšano preživetje mladičev in zmanjšano maso mladičev po dajanju odmerka samici med brejestjo in laktacijo z odmerki 15 mg/kg/dan in 30 mg/kg/dan. Zmanjšane mase mladičev pri živalih moškega spola so bile povezane s poznejšo spolno zrelostjo (ločitev prepucija) pri 15 mg/kg/dan. Slabši rezultat pri izvajanju preskusa z vodnim labirintom za učenje in pomnjenje so opazili pri 15 mg/kg/dan. NOAEL za preživetje in rast v generaciji potomcev F1 po dajanju odmerka samici med brejestjo in laktacijo s tafamidisom je bil 5 mg/kg/dan (enakovredni odmerek pri človeku = 0,8 mg/kg/dan), kar je približno 4,6-kratnik kliničnega odmerka 20 mg tafamidis meglumina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Ovojnica kapsule

želatina (E441)
glicerol (E422)
rumeni železov oksid (E172)
sorbitan
sorbitol (E420)
manitol (E421)
titanov dioksid (E171)
prečiščena voda

Vsebina kapsule

makrogol 400 (E1521)
sorbitan monooleat (E494)
polisorbat 80 (E433)

Črnilo (Opacode vijoličasto)

etanol
izopropilalkohol
prečiščena voda
makrogol 400 (E1521)
polivinilacetat ftalat
propilenglikol (E1520)
karmin (E120)
briljantno modro FCF (E133)
amonijev hidroksid (E527) 28 %

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek iz PVC/PA/alu/PVC-alu/PET/papirja.

Velikosti pakiranj: pakiranje po 30 x 1 mehka kapsula in skupno pakiranje, ki vsebuje 90 (3 pakiranja po 30 x 1) mehkih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/717/001
EU/1/11/717/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. november 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 22. julij 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. april 2021

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Vyndaqel 61 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena mehka kapsula vsebuje 61 mg mikroniziranega tafamidisa.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena mehka kapsula vsebuje največ 44 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehka kapsula

Rdečerja, neprozorna, podolgovata (približno 21 mm dolga) kapsula z belim napisom "VYN 61".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vyndaqel je indicirano za zdravljenje transtiretinske amiloidoze divjega ali dednega tipa pri odraslih bolnikih s kardiomiopatijo (ATTR-CM – transthyretin amyloid cardiomyopathy).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba uvesti pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov z amiloidozo ali kardiomiopatijo.

V primeru dvomov pri bolnikih s specifično anamnezo ali znaki srčnega popuščanja ali kardiomiopatije mora zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov z amiloidozo ali kardiomiopatijo pred začetkom zdravljenja s tafamidisom diagnosticirati vzrok, da potrdi ATTR-CM in izključi amiloidozo AL, pri čemer mora uporabiti primerna ocenjevalna orodja, kot so scintigrafija kosti in preiskava krvi/urina in/ali histološka ocena z biopsijo, in transtiretinska genotipizacija za določanje divjega ali dednega tipa.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena kapsula zdravila Vyndaqel 61 mg (tafamidis) peroralno enkrat na dan (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Vyndaqel 61 mg (tafamidis) ustreza 80 mg tafamidis meglumina. Tafamidis in tafamidis meglumin nista medsebojno zamenljiva na podlagi mg (glejte poglavje 5.2).

Zdravljenje z zdravilom Vyndaqel je treba začeti čim prej v času poteka bolezni, ko je klinična korist zdravljenja pri napredovanju bolezni lahko očitnejša. Če pa so z amiloidom povezane poškodbe srca v naprednejšem stadiju, kot na primer v razredu III po NYHA, mora zdravnik z izkušnjami pri

zdravljenju bolnikov z amiloidozo ali kardiomiopatijo presoditi, ali naj se zdravljenje uvede ali nadaljuje (glejte poglavje 5.1). Klinični podatki pri bolnikih z razredom IV po NYHA so omejeni.

Če po odmerjanju pride do bruhanja in bolnik izbruha nepoškodovano kapsulo zdravila Vyndaqel, naj vzame še en odmerek zdravila Vyndaqel, če je mogoče. Če kapsule ne izbruha, dodaten odmerek ni potreben, zdravljenje pa se nadaljuje z odmerjanjem naslednji dan, kot običajno.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih (≥ 65 let) prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter in ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic ali z blago in zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Podatki pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 30 ml/min ali manj) so omejeni. Tafamidisa pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso preskušali, zato je pri teh bolnikih priporočljiva previdnost (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Tafamidis ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

peroralna uporaba

Mehke kapsule je treba pogoltniti cele in se jih ne sme zdrobiti ali prerezati. Zdravilo Vyndaqel se lahko vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ženske v rodni dobi morajo med jemanjem tafamidisa uporabljati ustrezno kontracepcijo in z njeno uporabo nadaljevati še 1 mesec po prenehanju zdravljenja s tafamidisom (glejte poglavje 4.6).

Tafamidis je treba uporabiti kot dodatek običajni skrbi za zdravljenje bolnikov s transtiretinsko amiloidozo. Zdravniki morajo stanje bolnikov nadzirati, kot del te običajne skrbi zanje pa morajo še naprej preverjati potrebo po dodatnem zdravljenju, vključno s potrebo po presaditvi organov. Ker ni na voljo nobenih podatkov glede uporabe tafamidisa pri bolnikih po presaditvi organov, je treba zdravljenje s tafamidisom pri teh bolnikih prekiniti.

Pojavijo se lahko zvišane ravni pri preiskavah delovanja jeter in zmanjšana raven tiroksina (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

To zdravilo vsebuje največ 44 mg sorbitola na kapsulo. Sorbitol je vir fruktoze.

Upoštevati je treba aditivni učinek sočasne uporabe zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano.

Količina sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V klinični študiji pri zdravih prostovoljcih 20 mg tafamidis meglumina ni niti induciralo niti zaviralo encima citokroma P450 CYP3A4.

Tafamidis *in vitro* zavira izločevalni prenašalec BCRP (BCRP – breast cancer resistance protein) z vrednostjo $IC_{50} = 1,16 \mu M$ in lahko pri klinično pomembnih koncentracijah povzroči medsebojna delovanja s substrati tega prenašalca (npr. metotreksatom, rosuvastatinom, imatinibom). V klinični študiji pri zdravih udeležencih se je izpostavljenost substratu BCRP rosuvastatinu po večkratnih odmerkih 61 mg tafamidisa z vsakodnevnim odmerjanjem povečala za približno 2-krat.

Podobno tafamidis zavira privzemne prenašalce OAT1 in OAT3 (prenašalci organskih anionov) z vrednostjo $IC_{50} = 2,9 \mu M$ oziroma $IC_{50} = 2,36 \mu M$ in lahko pri klinično pomembnih koncentracijah povzroči medsebojna delovanja s substrati teh prenašalcev (npr. nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, bumetanidom, furosemidom, lamivudinom, metotreksatom, oseltamivirjem, tenofovirjem, ganciklovirjem, adefovirjem, cidofovirjem, zidovudinom, zalcitabinom). Na podlagi podatkov *in vitro* so ugotovili, da so največje predvidene spremembe AUC za substrate OAT1 in OAT3 manjše od 1,25 pri 61 mg odmerku tafamidisa, tako da se ne pričakuje, da bo zaviranje prenašalcev OAT1 ali OAT3 zaradi tafamidisa povzročilo klinično pomembna medsebojna delovanja.

Študij medsebojnega delovanja, v katerih bi ocenjevali vpliv drugih zdravil na tafamidis, niso izvedli.

Anomalija pri laboratorijskih preiskavah

Tafamidis lahko zmanjša koncentracije celokupnega tiroksina v serumu brez spremljajoče spremembe prostega tiroksina (T4) ali ščitnico spodbujajočega hormona (TSH). Opažena sprememba vrednosti celokupnega tiroksina je verjetno rezultat zmanjšane vezave tiroksina na TTR ali izrivanja iz transtiretina zaradi visoke afinitete za vezavo tafamidisa na TTR-tiroksinski receptor. Spremljajočih kliničnih ugotovitev, skladnih z nepravilnim delovanjem ščitnice, ni bilo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati ustrezno kontracepcijo med zdravljenjem s tafamidisom in še en mesec po prenehanju zdravljenja, zaradi podaljšanega razpolovnega časa zdravila.

Nosečnost

Podatkov o uporabi tafamidisa pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razvoj (glejte poglavje 5.3). Tafamidisa ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Razpoložljivi podatki pri živalih kažejo na izločanje tafamidisa v mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti. Tafamidis se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

V predkliničnih študijah niso opazili škodljivih vplivov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na podlagi farmakodinamičnega in farmakokinetičnega profila naj tafamidis ne bi imel vpliva ali naj bi imel zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Podatki o varnosti odražajo izpostavljenost pri 176 bolnikih z ATTR-CM pri vsakodnevnem odmerjanju 80 mg tafamidis meglumina (danega v 4 odmerkih po 20 mg) v 30-mesečnem s placebom nadzorovanem preskušanju pri bolnikih z diagnozo ATTR-CM (glejte poglavje 5.1).

Pogostnost neželenih dogodkov pri bolnikih, zdravljenih z 80 mg tafamidis meglumina, je bila na splošno podobna in primerljiva s placebom.

O naslednjih neželenih dogodkih so poročali pogosteje pri bolnikih, zdravljenih z 80 mg tafamidis meglumina, kot pri tistih s placebom: flatulenca [8 bolnikov (4,5 %) v primerjavi s 3 bolniki (1,7 %)], in zvišane ravni pri preiskavah delovanja jeter [6 bolnikov (3,4 %) v primerjavi z 2 bolnikoma (1,1 %)]. Vzročna povezava ni bila ugotovljena.

Podatki o varnosti 61 mg tafamidisa niso na voljo, saj ta formulacija ni bila vrednotena v dvojno slepih s placebom nadzorovanih randomiziranih preskušanjih 3. faze.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Kliničnih izkušenj s prevelikim odmerjanjem je zelo malo. Med kliničnimi preskušnji sta dva bolnika z diagnozo ATTR-CM nenamerno zaužila enkratni odmerek 160 mg tafamidis meglumina brez pojava kakršnihkoli povezanih neželenih dogodkov. Največji odmerek tafamidis meglumina, ki so ga dobili zdravi prostovoljci v kliničnem preskušanju, je bil enkratni odmerek 480 mg. Pri tem odmerku so poročali o enem neželenem dogodku blagega hordeola, povezanim z zdravljenjem.

Ukrepanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti standardne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na živčevje, oznaka ATC: N07XX08

Mehanizem delovanja

Tafamidis je selektivni stabilizator TTR. Tafamidis se veže na TTR na vezavna mesta za tiroksin, s čimer stabilizira tetramer in upočasni disociacijo v monomere, kar je stopnja, ki omejuje hitrost amiloidogenega procesa.

Farmakodinamični učinki

Transtiretinska amiloidoza je zelo izčrpavajoča bolezen, ki jo povzroči kopičenje različnih netopnih fibrilarnih beljakovin ali amiloida v tkivih, v količinah, ki zadoščajo za okvaro normalnega delovanja. Disociacija transtiretinskega tetramera v monomere je stopnja, ki omejuje hitrost patogeneze transtiretinske amiloidoze. Pri zloženih monomerih pride do delne denaturacije, pri čemer prihaja do tvorbe na drugačen način zloženih monomernih amiloidogenih intermediatov. Ti intermediati se nato na nepravilen način združujejo v topne oligomere, profilamente, filamente in amiloidne fibrile. Tafamidis se z negativno kooperativnostjo veže na dve vezavni mesti za tiroksin na osnovni tetramerni obliki transtiretina in preprečuje disociacijo v monomere. Zavrtje disociacije tetramera TTR je osnova za uporabo tafamidisa pri bolnikih z ATTR-CM.

Test stabilizacije TTR so uporabili kot farmakodinamski označevalec in ocenili stabilnost tetramera TTR.

Tafamidis je stabiliziral tetramer TTR divjega tipa in tetramere 14 variant TTR, ki so jih klinično testirali po odmerjanju tafamidisa enkrat na dan. Poleg tega je tafamidis stabiliziral tetramer TTR za 25 variant, testiranih *ex vivo*, kar dokazuje stabilizacijo TTR 40 amiloidogenih genotipov TTR.

V multicentrični, mednarodni, dvojno slepi, s placebom nadzorovani randomizirani študiji (glejte poglavje Klinična učinkovitost in varnost) so stabilizacijo TTR opazili 1. mesec in ohranila se je do konca 30. meseca.

Biološka označevalca, povezana s srčnim popuščanjem (NT-proBNP in Troponin I), sta bila v prid zdravlilu Vyndaqel v primerjavi s placebom.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost so dokazali v multicentrični, mednarodni, dvojno slepi, s placebom nadzorovani randomizirani študiji s 3 kraki pri 441 bolnikih z ATTR-CM divjega tipa ali dedno ATTR-CM.

Bolniki so bili randomizirani v skupine z 20 mg tafamidis meglumina (n = 88) ali 80 mg tafamidis meglumina [danega kot 4 x 20 mg kapsula tafamidis meglumina] (n = 176) ali ustreznega placeba (n = 177) enkrat na dan poleg običajne skrbi za bolnike (npr. diuretiki) v obdobju 30 mesecev. Dodelitev zdravljenja je bila stratificirana po prisotnosti ali odsotnosti variantnega TTR-genotipa ter resnosti bolezni v izhodišču (razred po NYHA). V preglednici 1 so opisane demografske značilnosti bolnikov in značilnosti ob izhodišču.

Preglednica 1: Demografske značilnosti bolnikov in značilnosti ob izhodišču

Značilnost	Združeni skupini s tafamidisom n = 264	Placebo n = 177
Starost – leta		
Povprečje (standardna deviacija)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Mediana (minimum, maksimum)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Spol – število (%)		
Moški	241 (91,3)	157 (88,7)
Ženski	23 (8,7)	20 (11,3)

Značilnost	Združeni skupini s tafamidisom n = 264	Placebo n = 177
<i>TTR</i> -genotip – število (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
Razred po NYHA – število (%)		
Razred I po NYHA	24 (9,1)	13 (7,3)
Razred II po NYHA	162 (61,4)	101 (57,1)
Razred III po NYHA	78 (29,5)	63 (35,6)

Okrajšave: ATTRm = variantni transtiretinski amiloid, ATTRwt = transtiretinski amiloid divjega tipa, NYHA = New York Heart Association.

V primarni analizi so uporabili hierarhično kombinacijo z uporabo metode Finkelstein-Schoenfeld (F-S) za umrljivost iz vseh vzrokov in pogostnost hospitalizacije v povezavi s srčno-žilnimi vzroki, ki je opredeljena kot število hospitalizacij preskušanca (tj. sprejemov v bolnišnico) zaradi srčno-žilne obolevnosti. Po tej metodi so znotraj vsake skupine v parih primerjali vsakega bolnika z vsakim drugim bolnikom, in sicer na hierarhičen način, kjer je umrljivosti iz vseh vzrokov sledila pogostnost hospitalizacij v povezavi s srčno-žilnimi vzroki, če bolnikov ni bilo mogoče diferencirati na podlagi umrljivosti.

Ta analiza je pokazala pomembno zmanjšanje ($p = 0,0006$) umrljivosti iz vseh vzrokov in pogostnosti hospitalizacij v povezavi s srčno-žilnimi vzroki v združenih skupinah z odmerkom 20 mg in 80 mg tafamidisa v primerjavi s placebom (preglednica 2).

Preglednica 2: Primarna analiza umrljivosti iz vseh vzrokov in pogostnosti hospitalizacije v povezavi s srčno-žilnimi vzroki po metodi Finkelstein-Schoenfeld (F-S)

Primarna analiza	Združeni skupini s tafamidisom n = 264	Placebo n = 177
Število (%) preskušancev, živih* v 30. mesecu	186 (70,5)	101 (57,1)
Povprečje hospitalizacij v povezavi s srčno-žilnimi vzroki v 30 mesecih (na bolnika na leto) pri preskušancih, živih v 30. mesecu†	0,297	0,455
vrednost p po metodi F-S	0,0006	

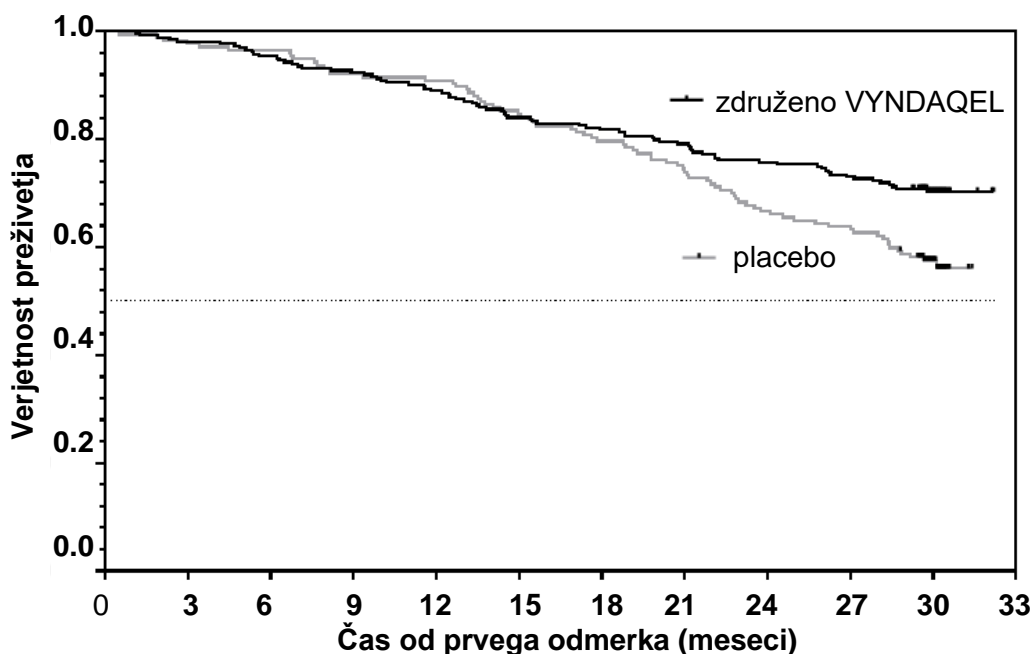
* Presaditev srca in vsaditev mehanskih srčnih pripomočkov veljata za indikatorja bližajočega se končnega stadija. Taki preskušanci se zato v analizi obravnavajo enako kot mrtvi. Taki preskušanci torej niso vključeni v število "Število (%) preskušancev, živih* v 30. mesecu", tudi če je preskušanec živ glede na oceno za spremljanje vitalnega stanja v 30. mesecu.

† Opisno povprečje tistih, ki so preživel 30 mesecev.

Tudi analiza posameznih komponent primarne analize (umrljivost iz vseh vzrokov in hospitalizacije v povezavi s srčno-žilnimi vzroki) je pokazala pomembna zmanjšanja pri tafamidisu v primerjavi s placebom.

Razmerje ogroženosti iz Coxovega proporcionalnega modela ogroženosti za umrljivost iz vseh vzrokov za združeni skupini s tafamidisom je bilo 0,698 (95 % IZ 0,508; 0,958), kar je pomenilo 30,2 % zmanjšanje tveganja za smrt v primerjavi s placebom ($p = 0,0259$). Kaplan-Meierjeva krivulja časa do dogodka umrljivosti iz vseh vzrokov je predstavljena na sliki 1.

Slika 1: Umrljivost iz vseh vzrokov*



Preskušanci, še naprej izpostavljeni tveganju
(kumulativni dogodki)

združeno	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0
VYNDAQEL	0	5	12	20	29	42	48	55	64	71	78	78
placebo	177	173	171	163	161	150	141	131	118	113	51	0
	0	4	6	14	16	27	36	46	59	64	75	76

* Presaditve srca in mehanski srčni pripomočki se obravnavajo kot smrt. Razmerje ogroženosti iz Coxovega proporcionalnega modela ogroženosti z zdravljenjem, TTR-genotipom (variantni in divji tip) ter klasifikacijo v izhodišču po New York Heart Association (NYHA) (združena razreda I in II ter razred III po NYHA) kot faktorji.

Pri tafamidisu je bilo v primerjavi s placebom pomembno manj hospitalizacij v povezavi s srčno-žilnimi vzroki, tveganje pa je bilo zmanjšano za 32,4 % (preglednica 3).

Preglednica 3: Pogostnost hospitalizacije v povezavi s srčno-žilnimi vzroki

	Združeni skupini s tafamidisom n = 264	Placebo n = 177
Skupno (%) število preskušancev s hospitalizacijami v povezavi s srčno-žilnimi vzroki	138 (52,3)	107 (60,5)
Hospitalizacije v povezavi s srčno-žilnimi vzroki na leto*	0,4750	0,7025
Razlika med zdravljenjem za združeni skupini s tafamidisom v primerjavi s placebom (relativno razmerje tveganj)*	0,6761	
Vrednost p*	< 0,0001	

Okrajšava: NYHA = New York Heart Association.

* Ta analiza je temeljila na Poissonovem modelu regresije z zdravljenjem, TTR-genotipom (variantni in divji tip), klasifikacijo v izhodišču po New York Heart Association (NYHA) (združena razreda I in II ter razred III po NYHA) ter interakcijskima členoma zdravljenja glede na TTR-genotip in zdravljenja glede na klasifikacijo po NYHA v izhodišču kot faktorji.

Učinek zdravljenja s tafamidisom na funkcionalne sposobnosti in zdravstveno stanje so ocenili s 6-minutnim testom hoje (6MWT – 6-Minute Walk Test) oziroma rezultatom skupnega povzetka vprašalnika za oceno kardiomiopatij mesta Kansas (KCCQ-OS – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary), sestavljenega iz domen celokupni simptomi, telesne omejitve, kakovost življenja in socialne omejitve. Pomemben učinek zdravljenja v prid tafamidisu so prvič

opazili v 6. mesecu, nato pa je ostal konsistenten do konca 30. meseca tako pri razdalji na testu 6MWT kot tudi pri rezultatu vprašalnika KCCQ-OS (preglednica 4).

Preglednica 4: Rezultati 6MWT in KCCQ-OS in rezultati sestavnih domen

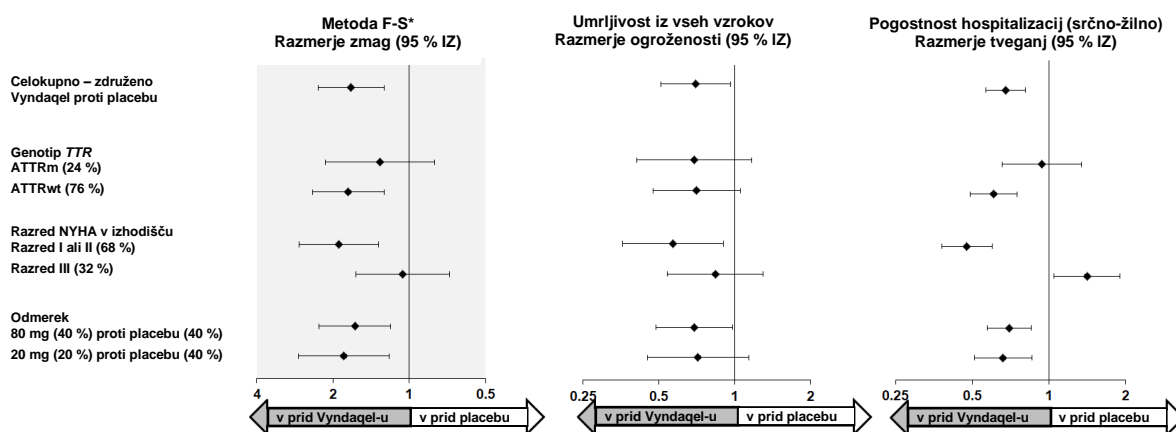
Opazovani dogodki	Povprečje v izhodišču (SD)		Sprememba od izhodišča do 30. meseca, povprečje LS (SE)		Razlika med zdravljenjem v primerjavi s placebom, povprečje LS (95 % IZ)	Vrednost <i>p</i>
	Združeni skupini s tafamidisom n = 264	Placebo n = 177	Združeni skupini s tafamidisom	Placebo		
6MWT* (metri)	350,55 (121,30)	353,26 (125,98)	-54,87 (5,07)	-130,55 (9,80)	75,68 (57,56; 93,80)	<i>p</i> < 0,0001
KCCQ-OS*	67,27 (21,36)	65,90 (21,74)	-7,16 (1,42)	-20,81 (1,97)	13,65 (9,48; 17,83)	<i>p</i> < 0,0001

* Večje vrednosti pomenijo boljše zdravstveno stanje.

Okrajšave: 6MWT = 6-minutni test hoje; KCCQ-OS = skupni povzetek vprašalnika za oceno kardiomiopatij mesta Kansas; LS = najmanjši kvadrati; IZ = interval zaupanja.

Rezultati po metodi F-S, ki jih predstavlja razmerje zmag za kombinirani opazovani dogodek in njegove komponente (umrljivost iz vseh vzrokov in pogostnost hospitalizacije v povezavi s srčno-žilnimi vzroki), so bili konsistentno v prid tafamidisu v primerjavi s placebom po odmerkih in v vseh podskupinah (divjji tip, variantni in razreda I in II ter razred III po NYHA), razen za pogostnost hospitalizacije v povezavi s srčno-žilnimi vzroki v razredu III po NYHA (slika 2), ki je večja v skupini, zdravljeni s tafamidisom, v primerjavi s placebom (glejte poglavje 4.2). Tudi analize 6MWT in KCCQ-OS so bile v prid tafamidisu glede na placebo v vsaki podskupini.

Slika 2: Rezultati po metodi F-S in komponente po podskupinah in odmerkih



Okrajšave: ATTRm = variantni transtiretinski amiloid, ATTRwt = transtiretinski amiloid divjega tipa, F-S = Finkelstein-Schoenfeld, IZ = interval zaupanja.

* Rezultati F-S so predstavljeni z razmerjem zmag (na podlagi umrljivosti iz vseh vzrokov in pogostnosti hospitalizacije v povezavi s srčno-žilnimi vzroki). Razmerje zmag je število parov "zmag" pri zdravljenih bolnikih, deljeno s številom parov "zmag" pri bolnikih s placebom.

Presaditve srca in mehanski srčni pripomočki se obravnavajo kot smrt.

Pri uporabi metode F-S pri vsaki posamezni skupini je tafamidis zmanjšal kombinacijo umrljivosti iz vseh vzrokov in pogostnosti hospitalizacije v povezavi s srčno-žilnimi vzroki pri 80 mg in 20 mg odmerku v primerjavi s placebom (*p* = 0,0030 in *p* = 0,0048). Rezultati primarne analize 6MWT po 30. mesecih in KCCQ-OS po 30. mesecih so bili statistično pomembni pri obeh odmerkih tafamidisa (80 mg in 20 mg) v primerjavi s placebom, rezultati pa so bili za oba odmerka podobni.

Podatki o učinkovitosti 61 mg tafamidisa niso na voljo, saj ta formulacija ni bila vrednotena v dvojno slepih s placebom nadzorovanih randomiziranih preskušanjih 3. faze. Relativna biološka uporabnost

61 mg tafamidisa je podobna učinkovitosti 80 mg tafamidis meglumina v stanju dinamičnega ravnotežja (glejte poglavje 5.2).

Pri zdravih prostovoljcih enkratni 400 mg peroralni supratherapevtski odmerek raztopine tafamidis meglumina ni podaljšal intervala QTc.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s tafamidisom za vse podskupine pediatrične populacije za transtiretinsko amiloidozo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem zaužitju mehke kapsule enkrat na dan je največja koncentracija (C_{max}) po odmerjanju na tešče dosežena znotraj medianega časa (t_{max}) 4 ur za 61 mg tafamidisa in 2 ur za 80 mg tafamidis meglumina (4 x 20 mg). Sočasno uživanje visokokaloričnega obroka z veliko maščobe je spremenilo hitrost absorpcije, ne pa tudi obsega absorpcije. Ti rezultati podpirajo jemanje tafamidisa skupaj s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Tafamidis se v veliki meri veže na beljakovine v plazmi (> 99 %). Navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 18,5 litra.

Obseg vezave tafamidisa na beljakovine v plazmi so ocenili z uporabo živalske in humane plazme. Afiniteta tafamidisa za TTR je večja od afinitete za albumin. Zato je verjetno, da se tafamidis v plazmi preferenčno veže na TTR kljub znatno večji koncentraciji albumina (600 μ M) v primerjavi s TTR (3,6 μ M).

Biotransformacija in izločanje

Ni jasnih dokazov, da se tafamidis pri ljudeh izloča z žolčem. Na osnovi predkliničnih podatkov se domneva, da se tafamidis presnavlja z glukuronidacijo in izloča z žolčem. Ta pot biotransformacije je pri ljudeh verjetna, saj se približno 59 % celotnega zaužitega odmerka izloči z blatom, približno 22 % pa z urinom. Na podlagi rezultatov populacijske farmakokinetike znaša navidezni peroralni očistek tafamidisa 0,263 l/h, povprečni populacijski razpolovni čas pa znaša približno 49 ur.

Odmerek in časovna linearnost

Izpostavljenost pri odmerjanju tafamidis meglumina enkrat na dan se je povečevala s povečevanjem odmerka do enkratnega odmerka 480 mg in večkratnih odmerkov do 80 mg/dan. Na splošno so bila povečanja sorazmerna ali skoraj sorazmerna z odmerkom in očistek tafamidisa se s časom ni spreminjal.

Relativna biološka uporabnost 61 mg tafamidisa je podobna kot pri tafamidis megluminu 80 mg v stanju dinamičnega ravnovesja. Tafamidis in tafamidis meglumin nista medsebojno zamenljiva na podlagi mg.

Farmakokinetični parametri so bili po enkratnem ali večkratnem dajanju 20 mg tafamidis meglumina podobni, kar kaže na odsotnost induciranja oziroma zaviranja presnavljanja tafamidisa.

Rezultati odmerjanja peroralne raztopine 15 mg do 60 mg tafamidis meglumina enkrat na dan v obdobju 14 dni so pokazali, da je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo do 14. dne.

Posebne populacije

Okvara jeter

Farmakokinetični podatki kažejo na zmanjšano sistemsko izpostavljenost (približno 40 %) in zvečan celokupni očistek (0,52 l/h v primerjavi z 0,31 l/h) tafamidisa meglumina pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (ocena po lestvici Child-Pugh 7 do vključno 9) v primerjavi z zdravimi preskušanci, zaradi obsežnejše nevezane frakcije tafamidisa. Ker so pri bolnikih z zmerno okvaro jeter ravni TTR nižje kot pri zdravih preskušancih, prilagajanje odmerka ni potrebno, ker stehiometrično razmerje med tafamidisom in njegovim tarčnim proteinom TTR zadostuje za stabilizacijo tetramera TTR. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni podatkov o izpostavljenosti tafamidisu.

Okvara ledvic

Tafamidisa niso specifično ocenili v namenski študiji pri bolnikih z okvaro ledvic. Vpliv očistka kreatinina na farmakokinetiko tafamidisa so ocenili v analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih z očistkom kreatinina, večjim od 18 ml/min. Farmakokinetične ocene niso pokazale razlike v navideznem peroralnem očistku tafamidisa pri bolnikih z očistkom kreatinina, manjšim od 80 ml/min, v primerjavi z bolniki z očistkom kreatinina, enakim ali večjim od 80 ml/min. Prilagajanje odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno.

Starejši bolniki

Na osnovi rezultatov populacijske farmakokinetike je bila pri preskušancih ≥ 65 let ocena navideznega peroralnega očistka v stanju dinamičnega ravnovesja v povprečju 15 % manjša kot pri preskušancih, ki so bili mlajši od 65 let. Vendar pa razlika v očistku povzroči < 20-odstotna povečanja povprečne C_{max} in AUC v primerjavi z mlajšimi preskušanci in ni klinično pomembna.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Podatki *in vitro* so pokazali, da tafamidis nima pomembnega zaviralnega učinka na encime citokroma P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6. Ne pričakuje se, da bo tafamidis povzročil klinično pomembno medsebojno delovanje zdravil zaradi induciranja CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4.

Študije *in vitro* kažejo, da ni verjetno, da bi tafamidis pri klinično pomembnih koncentracijah povzročil sistemsko medsebojno delovanje zdravil s substrati UDP-glukuronoziltransferaze (UGT). Tafamidis lahko zavira delovanje UGT1A1 v črevesju.

Tafamidis je izkazal majhen potencial za zaviranje beljakovine odpornosti na več zdravil (MDR1 – Multi-Drug Resistant Protein 1) (imenovane tudi P-glikoprotein; P-gp) na sistemski ravni in v prebavilih, prenašalca organskih kationov 2 (OCT2), prenašalcev za ekstruzijo več zdravil in toksinov 1 (MATE1) in MATE2K, polipeptidnih prenašalcev organskih anionov 1B1 (OATP1B1) in OATP1B3 pri klinično pomembnih koncentracijah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in študijah kancerogenosti se je pokazalo, da naj bi bila jetra ciljni organ za toksičnost pri različnih preskušanih vrstah. Vplive na jetra so opazili pri izpostavljenostih, približno enakih AUC v stanju dinamičnega ravnovesja pri ljudeh pri kliničnem odmerku 61 mg tafamidisa.

V študiji škodljivih vplivov na razvoj pri kuncih so pri izpostavljenostih približno enakih $\geq 2,1$ -kratniku AUC v stanju dinamičnega ravnovesja pri ljudeh pri kliničnem odmerku 61 mg

tafamidisa opazali rahel porast skeletnih malformacij in variacij, splave pri nekaj samicah, zmanjšano preživetje zarodka in ploda in zmanjšanje mase ploda.

V študiji pre- in postnatalnega razvoja s tafamidisom pri podganah so opazili zmanjšano preživetje mladičev in zmanjšano maso mladičev po dajanju odmerka samici med brejostjo in laktacijo z odmerki 15 mg/kg/dan in 30 mg/kg/dan. Zmanjšane mase mladičev pri živalih moškega spola so bile povezane s poznejšo spolno zrelostjo (ločitev prepucija) pri 15 mg/kg/dan. Slabši rezultat pri izvajanju preskusa z vodnim labirintom za učenje in pomnjenje so opazili pri 15 mg/kg/dan. NOAEL za preživetje in rast v generaciji potomcev F1 po dajanju odmerka samici med brejostjo in laktacijo s tafamidisom je bil 5 mg/kg/dan (enakovredni odmerek tafamidisa pri človeku = 0,8 mg/kg/dan), kar je približno enakovredno kliničnemu odmerku 61 mg tafamidisa.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Ovojnica kapsule

želatina (E441)
glicerol (E422)
rdeči železov oksid (E172)
sorbitan
sorbitol (E420)
manitol (E421)
prečiščena voda

Vsebina kapsule

makrogol 400 (E1521)
polisorbat 20 (E432)
povidon (K-vrednost 90)
butilhidroksitoluen (E321)

Črnilo (Opacode belo)

etanol
izopropilalkohol
prečiščena voda
makrogol 400 (E1521)
polivinilacetat ftalat
propilenglikol (E1520)
titanov dioksid (E171)
amonijev hidroksid (E527) 28 %

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Jih ni.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek iz PVC/PA/alu/PVC-alu/PET/papirja.

Velikosti pakiranj: pakiranje po 30 x 1 mehka kapsula in skupno pakiranje, ki vsebuje 90 (3 pakiranja po 30 x 1) mehkih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/717/003
EU/1/11/717/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. november 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 22. julij 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. april 2021

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.